

Aus dem Forschungslaboratorium der psychiatrischen Universitätsklinik Basel
(Direktor: Prof. J. E. Staehelin) und der neurologischen Universitätspoliklinik
(Direktor: Prof. F. Georgi)

**Zum Problem der Desaminierung und der
Bestimmung von Ketosäuren bei Schizophrenie**
Prüfung des Verfahrens der Bisulfitbindung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Arnold RUPLI

von Hallau (Schaffhausen)



Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor *F. Georgi*.

Tag der Promotion: 23. Dezember 1953.



Einleitung

Der Nachweis von Leberfunktionsstörungen bei der Schizophrenie, der in den letzten Jahrzehnten verschiedentlich erbracht worden ist, hat eine Problematik eröffnet, welche die Wissenschaft in vielfältiger Weise in Anspruch nimmt. Auch die Untersuchungen *Georgis* und Mitarb. sind auf die Erfassung solcher funktioneller Veränderungen der Leber im Rahmen der Schizophrenie, im besonderen vom Gesichtspunkt psychophysischer Korrelationen, ausgerichtet ^{19b}, IV. Ausgehend von der auch anderweitig, besonders durch experimentelle Ergebnisse nahegelegten Vorstellung, daß es sich bei gewissen Manifestationen der Schizophrenie um eine Art Autointoxikation handeln könnte, haben *Georgi*, *Fischer* und *Weber* die als Entgiftungsfunktion bekannte Hippursäurebildung in der Leber nach Einnahme von Natriumbenzoat in Form der sog. Quick'schen Probe bei Schizophrenen untersucht; dabei konnten sie u. a. die positiven Befunde von *Qastel* bestätigen, wonach vor allem bei akuten katatonen Verlaufsweisen der Schizophrenie eine Verminderung der Hippursäureausscheidung statt hat. Eine entsprechende Ausscheidungsstörung findet sich aber auch bei andern, bekannten Leberschädigungen ^{19b}, V.

Ferner wurde von *Georgi* und Mitarb. gleichsam als Modellversuch zur Schizophrenie, der Einfluß von Mezcalin auf den Ausfall der Quick'schen Probe untersucht. Daß Mezcalin psychoseähnliche Rauschzustände erzeugt und eine leberschädigende Wirkung hat, darf als bekannt vorausgesetzt werden. Die Feststellung, daß auch

im Mezcalinrausch die Hippursäureausscheidung vermindert ist, und daß dabei die körperlichen wie auch die psychischen Erscheinungen nach vorausgegangener Hepatitis intensiver sind und langsamer abklingen als bei andern sonst gesunden Probanden, ergab eine Stütze für «die Hypothese, daß die Leberfunktionsstörung bei Schizophrenie eine Folgeerscheinung der vermuteten Toxikose sein könnte... daß aber die einmal manifeste Leberstörung ihrerseits, infolge der gestörten Entgiftungsfähigkeit, die Auswirkungen der Toxikose intensivieren kann.» Die Verfasser kamen zum Schluß: «Beim somatologischen Studium des Schizophrenieproblems ist daher nicht eine ausschließlich primäre oder sekundäre Rolle der Leberfunktionsstörung anzunehmen; wir müssen vielmehr mit einem *Circulus vitiosus* rechnen, dessen Ausgangspunkt wir zwar noch nicht kennen, dessen Vorhandensein aber schon heute bei der somatischen Therapie der Schizophrenie zu berücksichtigen ist.^{19b, VI.}» Von hier aus wird man daher einerseits auf die Suche nach diesem toxischen Stoff geführt und damit zu Arbeiten auf chemischem Gebiete, z. B. Analyse bestimmter Urinfraktionen (*Weber*⁴⁹), sowie auf experimentell-biologischem Gebiet, Nachweis der Giftwirkung der in der Analyse gewonnenen Stoffgruppen auf Kleinlebewesen (*Rieder*⁴¹). Andererseits wird versucht, mittels geeigneter Substanzen den Leberstoffwechsel und damit auch das psychische Geschehen zu beeinflussen, d. h. wenn möglich die Krankheitssymptome zu mildern, wenn nicht zu beseitigen (^{14 u. 39}).

Nun ergeben sich im Hinblick auf die derart bekannt gewordenen Anzeichen veränderter Leberfunktionen weitere Fragen aus dem Bedürfnis heraus, ihren Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Leber im allgemeinen und insbesondere mit dem Eiweiß-Stoffwechsel genauer zu überblicken. So wird z. B. die sog. Desaminierung, die Herauslösung des Stickstoffs aus dem Eiweiß, bzw. dessen Bruchstücken, als ein Vorgang angesehen, an dem die Leber besonders beteiligt ist. Welche Stellung kommt nun dieser Desaminierung im veränderten Leberstoffwechsel zu? Und könnte von einer Untersuchung der Desaminierungsfähigkeit ein näherer Aufschluß darüber sich ergeben?

Goth und Mitarb.²² versuchten die Desaminierungsfähigkeit bei Leberkranken zu prüfen und haben zu diesem Zwecke in Fällen von Salvarsanhepatitis und Hepatitis epidemica im Rahmen einer Eiweißbelastung die Ketosäuren – als Produkte der Desaminierung – nach dem Verfahren der Bisulfitbindung bestimmt. Sie kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zum Schluß, daß in der fehlenden Erhöhung der Ketosäuren im Blut nach reichlicher Eiweißnahrung eine Des-

aminierungsstörung bei Leberkranken zum Ausdruck komme. Im Hinblick auf die Untersuchungen *Goths* ergab sich daher die Frage, ob in dieser Form auch bei der Schizophrenie durch Prüfung der Desaminierung nach Eiweiß-Belastung eine Leberfunktion genauer erfaßt werden könnte.

Es hat sich jedoch bald herausgestellt – die Gründe hiefür sollen in dieser Arbeit dargestellt werden – daß ein Vorgehen nach *Goth* zur Klärung des Problems der Desaminierung ungeeignet ist und daß diese auf anderem Wege gesucht werden muß. Unter diesen Voraussetzungen habe ich folgende Fragen abzuklären versucht:

1. Was ergibt sich aus Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei schizophrenen Prozessen – auch verglichen mit entsprechenden Untersuchungen bei andern Erkrankungen, speziell der Leber – für die Klärung der Frage, inwiefern bei der Schizophrenie eine Störung der sog. Desaminierung in Betracht kommt?

2. Kann die Bestimmung der Ketosäuren im Blut der Untersuchung von Störungen der sog. Desaminierung in der Leber dienen? Ergibt ferner die in klinischen Untersuchungen nachgewiesene Veränderung des Gehalts des Blutes an Ketosäuren Anhaltspunkte für deren Bedeutung bei schizophrenen Prozessen?

3. Ist die Bestimmung der Ketosäuren im Blut mittels Bisulfitbindung ein zuverlässiges und geeignetes Verfahren?

I. Zum Problem der Desaminierung

Innerhalb der seit mehr als einem halben Jahrhundert sich häufenden Kenntnisse von Körpersymptomen im Verlaufe schizophrener Erkrankungen nehmen die Untersuchungen *Gjessings* über den Stickstoff-Stoffwechsel bei periodischen Katatonien²⁰ eine hervorragende Stellung ein. *Gjessing* hat Kranke, welche dieses periodische Auftreten stuporöser oder erregter katatoner Zustände zeigten, einer außerordentlich rigorosen, sich über Monate erstreckenden Untersuchung des Stoffwechsels mit Bestimmung der gesamten Stoffaufnahme und -abgabe, bei gleichzeitiger Registrierung der Motorik, der Stimmungslage und des psychischen Zustandes, unterworfen. Es stellte sich dadurch heraus, daß die psychotischen Phasen mit einer ebenso phasisch verlaufenden Stickstoffretention im Gewebe, die dann von einer Stickstoffmehrausscheidung gefolgt ist, einhergehen. *Gjessing* kam so dazu, aus der Kenntnis der vorangegangenen Stoffwechselvorgänge bei den praktisch auf die automatenhafte Erfüllung rein vegetativer

Bedürfnisse eingeschränkten, einförmigen Lebensverhältnissen (inkl. der genau dosierten Sondenernährung!) den Beginn einer neuen Phase meist ziemlich genau einige Tage voraussehen zu können.

Von der Beobachtung dieses Retentionssyndroms aus, wie es von *Gjessing* bei periodischer Katatonie beschrieben worden ist, ergibt sich als nächstes die Frage, in welcher Form und in welchen Funktionszusammenhängen der retinierte Stickstoff sich vorfindet.

Gjessing ist unter Berücksichtigung anderer mit der Retention verbundener Vorgänge im Wasser- und Mineralstoffhaushalt usw. der Meinung, daß der Stickstoff in Form niedermolekularer Eiweißspaltprodukte in kolloidaler Lösung und noch in Verbindung mit Phosphor und Schwefel retiniert sei. Daß es sich hierbei um Mengen von 15–20 g handelt, macht für *Gjessing* die Annahme einer spezifisch-toxischen Wirkung unwahrscheinlich. Ort der Retention sei das Gewebe, möglicherweise die Leber. (Es handelt sich ja hierbei nicht um einen erhöhten Reststickstoff im Blut; während der Retentionsphase ist der Reststickstoff im Blut vielmehr erniedrigt, während der Überausscheidungsphase erhöht.) Im Übrigen schließt die Retention im Gewebe keineswegs aus, daß das Blut diese Vorgänge widerspiegelt. So ist beispielsweise durch Feststellung einer erhöhten Plasmastabilität im Verlauf katatoner Schübe, wie sie bereits 1924 von *Georgi* ^{19a} und neuerdings von andern Forschern (*Kafka* ²⁶) bestätigt wurde, ein Hinweis auf Störungen des Eiweiß-Stoffwechsels bzw. des Kolloidzustandes gegeben; zeigte doch das Plasma Schizophrener im Gegensatz zum Verhalten des Blutplasmas bei entzündlichen Erkrankungen eine deutliche Stabilität, wie sie in ähnlichem, noch größerem Ausmaß nur vom Nabelschnurplasma bekannt ist.

Der Übergang von der Retentionsphase zur Überausscheidungsphase zeigt gleichzeitig den weitem Weg des retinierten Stickstoffmaterials an. Es wird zu harnfähigen Stoffen abgebaut und bei der infolge Abnahme des Wasserbindungsvermögens gleichzeitig einsetzenden Diurese ausgeschieden. Diese Ausscheidung des vorher retinierten Stickstoffs vergleicht *Gjessing* mit einer automatischen Spülung und betrachtet sie als restituierende Funktion, als eine Abzahlung von Stoffwechselschulden, während der krankmachende Prozeß in der Retention zu suchen sei. Von dieser einfachen Überlegung ausgehend, kam er auf den Gedanken, durch Einwirkung einer Schilddrüsen- bzw. Thyroxin-Medikation Stoffwechsel und Grundumsatz so zu beeinflussen, daß keine Retention mehr auftritt. Auf diesem Weg ist es ihm tatsächlich gelungen, diese sonst periodisch in Katatonie ver-

fallenden Kranken teils zu heilen, teils mit den Medikamenten phasenfrei zu erhalten.*

Während so der Weg von der Retention zur Ausscheidung verständlich erscheint, kann das Auftreten des Retentionssyndroms selbst therapeutisch zwar verhindert werden; es ist aber in seiner tiefern Ursache noch ungeklärt. Die Frage nach der Herkunft dieses «Kolloid-Stickstoff-Materials» bleibt offen. Gjessing beschränkt sich in dieser Hinsicht auf die negative Feststellung: «Wir wissen ja nicht, ob der retinierte Stickstoff sich im Stadium des Abbaus oder der Resynthese eines Eiweißstoffes befindet.» *Gerade dieses Wissen aber, ob es sich um einen vermehrten Abbau körpereigener Substanz, um eine Störung im normalen Abbau, oder um eine solche im Aufbau von Eiweiß, mit dem Ergebnis der Retention niedermolekularer Eiweißspaltprodukte, handelt, müßte für die Beurteilung des Krankheitsprozesses von entscheidender Bedeutung sein.* Daß die Herausbildung des Retentionssyndroms mit einem verminderten Sauerstoffverbrauch verbunden ist, der dann mit der Überausscheidungsphase wieder ansteigt, und daß die das Retentionssyndrom verhindernde Schilddrüsentherapie eine allgemeine Steigerung der Oxydationsvorgänge bewirkt, spricht eher für Abbauvorgänge, mit welchen Verbrennungsprozesse ja vor allem verbunden sind.

Der akut-phasische Verlauf der periodischen Katatonien erscheint in dem Bilde, das Gjessing auf Grund seiner Stoffwechseluntersuchungen entworfen hat, demnach als Wechselspiel zwischen einer bestehenden Neigung zur Krankheit, die in den Retentionsvorgängen faßbar wird, und einer wirksam werdenden Gesundungskraft des Organismus mit dem gänzlichen Abbau und der Ausscheidung des retinierten Stickstoffs.

Wie stellen sich in dieser Hinsicht andere, chronische und nicht katatone Formen der Schizophrenie dar? Bildet die Stickstoffretention das besondere Kennzeichen der periodischen Katatonie oder des katatonen Syndroms überhaupt oder ist sie schließlich ein allgemeines Kennzeichen der Schizophrenie?

Es scheint mir, daß von diesen Untersuchungen aus gerade die Fragen eines bestimmten Krankheitsbegriffes und der Klassifikation neues Interesse gewinnen. Sie münden in bezug auf die Schizophrenie schließlich in die Frage, ob man überhaupt mit Recht einen einheit-

* Die Wirksamkeit dieser Therapie konnte auch an zwei Fällen der Basler Psychiatr. Klinik im Jahre 1951/52 (A. Ma., M. Br.) bestätigt werden.

lichen Schizophreniebegriff geltend machen kann und worin der entsprechende Beleg zu finden wäre. Eine besondere Zuspitzung erfährt dieses Problem angesichts der dienzephalotischen Erkrankungen, die beispielsweise unter dem Bilde der katatonen Schizophrenie vorkommen. Auf deren schwierige, aber notwendige Abgrenzung – die meist retrospektiv erfolgt – von eigentlich schizophrenen Prozessen weist besonders *Staehein* hin⁴⁵. Als Beispiel von Untersuchungen akuter und phasischer Abläufe, die in anderer Richtung, vor allem in bezug auf Symptome des Blutes und des Kreislaufs hervortreten, seien diejenigen von *Scheid*⁴³ über sog. Episoden innerhalb der Schizophrenie erwähnt.

Es wäre denkbar, daß z. B. bei chronischen Formen entsprechend den geringen Regenerationskräften die Prozesse von Retention einerseits und Abbau und Ausscheidung andererseits ständig ineinandergreifen und deshalb wenig oder gar nicht in einer Bilanz erfaßt werden könnten. *Greving*²⁴ und *Jahn*²⁹ haben aber die Stickstoffretention auch bei nicht periodischen und nicht katatonen Verlaufsformen festgestellt.

Ferner hat *Greving* gezeigt, daß neben der Stickstoffretention bei der Schizophrenie regelmäßig die Bildung von Harnstoff vermindert ist. Es kommen weitere Befunde hinzu, welche denjenigen bei der serösen Hepatitis (vgl. *Eppinger*¹¹) sehr ähnlich sind, nämlich ein zu Beginn der Erkrankung erfolgender Sturz der Cholesterinester im Serum, dazu in einzelnen Fällen erhöhte Kapillarpermeabilität, erhöhte Galaktosurie, Bilirubinurie bis zu Subikterus. Auf Grund dieser Symptomatik, vor allem der verminderten Harnstoffbildung und des Cholesterinestersturzes, hat *Greving* eine fermentative Dysfunktion der Leber als eigentlichen Krankheitsprozeß der Schizophrenie bezeichnet. Er grenzt diesen vom krankheitsdisponierenden, konstitutionellen Moment, das die «asthenische Stoffwechselstörung» im Sinne von *Jahn* darstelle, ausdrücklich ab. (Die asthenische Stoffwechselstörung ist besonders durch Glykogenarmut der Leber gekennzeichnet. Sie ist verschiedentlich experimentell mittels Einwirkung von Giften auf die glykogenarme Leber untersucht worden, z. B. von *Jantz* (zit. bei *Greving*), der sich auch auf die früheren Untersuchungen von *Fischler* und dessen Begriff der glykopriiven Intoxikation bezieht.) In diesem Zusammenhang seien noch die Untersuchungen von *Jahn* und *Jantz* (zit. bei *Jahn*²⁹) erwähnt, die durch Phlorrhizin bei Gesunden eine Stickstoffausscheidung provozieren konnten, die bei Schizophrenen ausblieb.

Der Nachweis verminderter Harnstoffbildung führt in der Problematik des Stickstoffwechsels einen zweiten, bedeutenden Schritt weiter, von der bilanzmäßigen Betrachtung zur Auffassung einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Funktionsstörung eines Organs. Es würde sich nun darum handeln, die Beziehungen zwischen Retentionsvorgängen und Harnstoffbildung zu verstehen. In den chronischen Fällen von *Greving* findet sich in einförmiger Weise Retention neben verminderter Harnstoffbildung. In den phasisch-akuten Fällen von *Gjessing* scheint in der Überausscheidungsphase auch das Harnstoffbildungsvermögen restituiert zu sein.

Auf Grund dieser Ergebnisse ließe sich zunächst denken, daß die verminderte Harnstoffbildung Ursache, die Stickstoffretention Folge wäre. In einem von *Greving* geschilderten Falle mit zwei katatonen, mit Retention verbundenen Phasen bei einem etwas länger dauernden und spontan heilenden Verlauf spielte sich aber die zweimalige Retention innerhalb der zeitlich über die ganze Krankheitsdauer ausgedehnten Verminderung der Harnstoffbildung ab. Diese Beziehung ist also nicht so unmittelbar als ein einheitlicher Prozeß anzusehen, da eben verminderte Harnstoffbildung nicht unbedingt zu Retention führt. Ein genauerer Einblick in diesen Zusammenhang müßte wohl für das Verständnis dieser Stoffwechselvorgänge im Rahmen der Schizophrenie wie für deren Abgrenzung von andern Erkrankungen der Leber von Wichtigkeit sein. Dazu müßte man allerdings von einer noch differenzierteren Kenntnis der Vorgänge von Stickstoffabbau und Ausscheidung ausgehen können.

Zum Vergleich seien einige Befunde über den Stickstoffhaushalt bei anderen Erkrankungen, vor allem im Hinblick auf die Leber, herangezogen. Solche Untersuchungen betreffen weniger die Gesamtstickstoff-Bilanz als die Verhältnisse der nicht eiweißartigen Stickstoffsubstanzen in bezug auf deren Gehalt im Blut und deren Ausscheidung im Urin. Es fragt sich also, ob von daher auf die noch unklaren Zusammenhänge von Retention und Harnstoffbildung bei der Schizophrenie ein gewisses Licht fallen kann und ob ferner sich damit die Möglichkeit ergibt, die Frage von Störungen der sog. Desaminierung aufzugreifen, eine Beziehung zu den erwähnten Veränderungen im Stickstoffhaushalt bei der Schizophrenie aufzuzeigen und damit eine orientierende Antwort auf die erste der einleitend aufgeworfenen Fragen zu finden.

Es sei also im Folgenden auf einige Untersuchungen über Rest-Stickstoff, Residual-Stickstoff (Nicht-Harnstoff-Anteil des Rest-

Stickstoffs), Harnsäure, Aminosäuren, Ammoniak, Bezug genommen. Kreatin und Kreatinin habe ich nicht berücksichtigt.

Die Untersuchungen *Grevings* sprechen, wie erwähnt, für eine Beziehung der von ihm festgestellten Leberveränderungen bei schizophrenen Prozessen zur serösen Hepatitis.

*Zinck*⁵² erörtert am anatomischen und klinischen Bild nach Verbrennung und bei maligner Diphtherie, das in leichten Fällen dasjenige einer serösen Hepatitis darbietet, den Zusammenhang von hepatorenenaler Erkrankung, Eiweiß-Zerfalls-Vergiftung und Stickstoffabbau und -ausscheidung (Gestaltliche Leber-Nierenschädigung und hepatorenale Insuffizienz nach Verbrennung). Er betont, daß hierbei die Vermehrung des Residualstickstoffs im Blut bzw. die vermehrte Ausscheidung der entsprechenden Substanzen im Urin, als Folge vermehrter Eiweißabbau- und Eiweiß-Zerfalls Vorgänge am Bindegefäßsystem, charakteristisch sei.

*Nonnenbruch*³⁸ bezeichnet eine gegenläufige Beziehung im Verhältnis von Harnstoff und Residual-Stickstoff im Blut als typisch. Er betrachtet den Anstieg des Residualstickstoffs im Blut als Ausdruck intermediärer Stoffwechselstörungen, wie sie auch bei leichtesten Leberschäden auftreten können. Die vermehrte Ausscheidung der Residual-Stickstoffsubstanzen ist dagegen als Folge einer Niereninsuffizienz anzusehen, und zwar der nephrotischen Komponente, deren anatomische Grundlage von *Zinck* und auch nach *Nonnenbruch* bei der Azotämie von Lebererkrankungen und auch bei der hypochlorämischen Azotämie nachgewiesen ist.

Unter den Bestandteilen des Residual-Stickstoffs sind damit die Aminosäuren in ihrem Verhalten deutlich charakterisiert. Ihre vermehrte Ausscheidung, besonders die von Leucin und Tyrosin, ermöglicht bekanntlich bei der Hepatitis epidemica den u. U. diagnostisch wertvollen Nachweis im Urin. Die Cystinurie, ferner die frühkindliche, mit Zwergwuchs verbundene chronische Amino-Azidurie (*Fanconi*¹²), die als ausgesprochene Eiweiß-Aufbaustörung imponiert, sind weitere Beispiele für solche, eine nephrotische Komponente einschließende Veränderungen im Stickstoffhaushalt.

Auch in einem der *Gjessing*'schen Fälle fand sich eine vermehrte Ausscheidung der Aminosäuren während der verminderten Harnstoff- bzw. Gesamtstickstoff-Ausscheidung im Urin. Im ganzen scheint sich aber der Verlauf der Stickstoffausscheidung beim Retentionssyndrom *Gjessings* von demjenigen bei den erwähnten hepatorenalen Erkrankungen doch wesentlich zu unterscheiden, vor allem dadurch, daß während der sog. Retentionsphase im Sinne von *Gjessing* der – allerdings nicht in Harnstoff- und Residualstickstoff differenzierte – Reststickstoff niedrig ist und erst in der Stickstoff-Überausscheidungsphase ansteigt, wobei diese in fast ausschließlicher Harnstoff-Ausscheidung zu bestehen scheint. Das heißt, es handelt sich, wie erwähnt, um eine Retention im Gewebe mit niedrigem Reststickstoff im Blut, im Gegensatz zu den von *Nonnenbruch* und *Zinck* charakterisierten hepatorenalen Erkrankungen mit erhöhtem Rest- bzw.

Residual-Stickstoff. In bezug auf die Aminosäuren kann festgehalten werden, daß sie zunächst vor allem von der Seite des Eiweißes her zu betrachten sind. Ihr vermehrtes Auftreten kann sowohl eine Aufbaustörung darstellen wie auch Ausdruck eines vermehrten Abbaus bzw. eines Zerfalls sein, dem die Harnstoffbildung ihrerseits nicht das Gleichgewicht halten kann. Die Frage der eigentlichen Desaminierung, d. h. des weiteren Abbaus der Aminosäuren, wird noch zu besprechen sein.

Ob *Harnsäure* und Purin-Stoffwechsel innerhalb der von Gjessing und Greving beschriebenen Stoffwechselvorgänge bei Schizophrenieprozessen eine Rolle spielen, ist noch nicht genauer erklärt. Greving hat die Verhältnisse in bezug auf die Harnsäure nur in einem mit interkurrenter fieberhafter Erkrankung komplizierten Fall mitverfolgt.

Fieber ist ja wohl eine der bekanntesten Bedingungen, unter denen eine vermehrte Harnsäure-Ausscheidung beobachtet werden kann. Im weiteren sind auch für den Stoffwechsel der Harnsäure vor allem Leber- und Nierenschädigungen, sowie Eiweiß-Zerfallsprozesse als beeinflussende Momente in Betracht zu ziehen, wobei allerdings der Niere in bezug auf die Harnsäure im Gegensatz zu den Aminosäuren eine ausgesprochen positive Ausscheidungsfunktion eigen ist.

Der Nierenfaktor wird bei der Gicht neben dem Verhalten des Stützgewebes als ausschlaggebend betrachtet (Grafe²³); Niereninsuffizienz, aber auch schon Hypertonie bedingen eine Erhöhung der Harnsäure im Blut, eine solche wird aber auch hervorgerufen durch Eiweiß- bzw. Kernzerfall, der auch einen Gichtanfall auslösen kann. Höchste Harnsäurewerte im Blut findet man demgemäß bei Leukämien, erhöhte überhaupt bei malignen Geschwülsten, besonders den vom Mesenchym ausgehenden, sowie Systemerkrankungen (Kocher²⁷).

Die Bedeutung der Leber für den Harnsäure- und Purinstoffwechsel tritt in mancher Beziehung zutage. Bondi³ hat die – nicht fieberbedingte – Erhöhung des endogenen Harnsäurewertes beim Icterus catarrhalis nachgewiesen, was in Übereinstimmung mit Usseglio und Grafe auf eine tatsächlich vermehrte Bildung urotroper Harnsäure, nicht etwa auf eine Verschiebung des Verhältnisses der im Urin zur Ausscheidung gelangenden zu der in die Galle ausgeschiedenen (enterotropen) Harnsäure zurückzuführen ist. Usseglio⁴⁸ sieht den Anteil der Leber am Harnsäurestoffwechsel in der Umwandlung der Purinbasen in die Harnsäure, denjenigen der Niere rein in der Ausscheidung der Harnsäure und richtete seine Untersuchungen auf die Bestimmung dieses Verhältnisses der Harnsäureausscheidung zu derjenigen der Purinbasen. Im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß bei dienzephalen Erkrankungen z. B. beim Diabetes insipidus, eine eigentliche Ausscheidung von Allantoin stattfindet, wird auch die Uricolyse, d. h. ein weiterer Abbau der Harnsäure, der als Allantoinbildung von der Leber der Säugetiere bekannt ist, für den Menschen zumindest als ein pathophysiologischer Vorgang erneut diskutiert (Lucke³³).

Es scheint, daß auch das Atophan an der Leber angreift. Seine Wirkung bleibt nämlich aus, wenn zuvor eine Röntgen-Bestrahlung der Leber stattgefunden hat.

die denselben Effekt einer Hyperuricämie zeitigt, wobei die zeitlich umgekehrte Anwendung der beiden Agentien zum gleichen Ergebnis führt (*Lucke*). Die Anwendung von Atophan ruft ja auch Leberschädigungen hervor.

Andererseits ist die Atophanwirkung nur ein Spezialfall des Phänomens der sog. Reizharnsäure, also der vermehrten Harnsäure-Ausscheidung infolge einer Reizwirkung, die von einem Pharmakon kommt (Atophan, Adrenalin, Methylpurine), aber auch von nur wenig purinhaltiger Nahrung ausgeht. Bei reiner Purin-Einnahme steigt übrigens auch die Harnstoffquote des Urins an. Unter den Begriff der Reizharnsäure würde auch die von *Meyer* und *Friedmann*³⁶ beobachtete Zunahme der Harnsäureausscheidung nach Verabreichung von Glykokoll fallen.

Diese knappen Hinweise mögen genügen, um die Frage berechtigt erscheinen zu lassen, in welcher Weise bei Leberfunktionsstörungen, wie sie auch bei schizophhrenen Krankheitsprozessen nachgewiesen sind, der Purinstoffwechsel mitbetroffen sein kann. Es sei nun das Verhalten von Ammoniak kurz berücksichtigt.

Ammoniak wird im Residualstickstoff mitbestimmt, kommt aber normalerweise innerhalb des Organismus gemäß seiner Giftigkeit nur in Spuren vor, und auch seine Ausscheidungsmenge fällt im Hinblick auf den Stickstoffabbau kaum in Betracht.

Charakteristisch ist die Erhöhung des Blutammoniaks besonders bei malignen Tumoren; ein Befund, den *Zinck* im Rahmen der Eiweißzerfallsvergiftung erörtert, während *Rupp*⁴² darin den Ausdruck eines regen Purinstoffwechsels sieht. Auch bei Kindern, sowie in der Schwangerschaft soll der Ammoniakgehalt erhöht sein. Nach *Riebeling*⁴⁰, dessen Methodik von *Rupp* angezweifelt wird, sollen die katatonen Formen der Schizophrenie besonders hohe Werte aufweisen. Das gleiche gilt für die Leberzirrhose, und nach *Fuld*¹⁸ für Lebererkrankungen überhaupt.

Fuld deutet seine Befunde folgendermaßen: Es findet im Sinne von *Krebs* ein Desaminierungsprozeß in der Niere statt, mit dem Ergebnis der Bildung von Ammoniak. Ein Vorgang, der auch durch erhöhten Ammoniakgehalt des Nierenvenenblutes nachweisbar sei. Dann werde in der Leber der in der Niere gebildete Ammoniak zur Harnstoffbildung verwendet. Die Störung dieser Harnstoffbildung komme demgemäß in einem erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes zum Ausdruck.

Diese zwar sehr übersichtliche Vorstellung kann jedoch nicht ohne weiteres mit sämtlichen diesbezüglichen Stoffwechselercheinungen in Einklang gebracht werden. Sie stellt eine viel zu grobe Schematisierung der Leber-Nieren-Beziehungen dar. Es müßte so z. B. eine Niereninsuffizienz – die tatsächlich zum Versiegen der Nierenammoniakbildung führen kann – auch ein Versiegen der Harnstoffbildung zur Folge haben, was bei der Urämie gewiß nicht der Fall ist.

Nach den oben erwähnten Befunden über Ammoniakwerte im Blut sind wohl generell Abbauvorgänge einerseits für die Erhöhung des Ammoniakgehaltes im Blut bestimmend. (Sonst müßte entweder die Ammoniakerrhöhung bei malignen Erkrankungen im selben Sinne durch eine Beeinträchtigung der Leberfunktionen zustandekommen – was auch nicht ohne weiteres auszuschließen ist –, oder die Ammoniakerrhöhung bei Lebererkrankungen verliert ihren die unmittelbare

Leberfunktion der Harnstoffbildung charakterisierenden Wert.) Hinzu kommt andererseits, daß auch Wachstums- und Aufbauvorgänge höhere Ammoniakwerte zu bedingen scheinen. Nun ist aber zu bedenken, daß Ammoniak im Blut mengenmäßig ja niemals in Relation zur Harnstoffmenge gesetzt werden kann und höchstens eine Art Indikator darstellt. Gut bekannte klinische Erscheinungen – man denke an das diabetische Coma – weisen nun auch nach der andern Seite: Durch die Niere vollzieht sich ein peripherer Sekretionsprozeß der Ammoniumsalzbildung, die im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt zu betrachten ist. Die Ammoniakbildung wirkt der Azidose entgegen, kompensiert sie; ihr Versagen bei schwerer allgemeiner oder mehr partiell die Tubulusfunktionen betreffenden Niereninsuffizienz kann mit zur Azidose führen (vgl. *Labhart* und *Spühler*: Alkalotische und azidotische Hypokaliämie als Ursache und Folge von Nierenfunktionsstörungen³⁰). Demgemäß ist der Ammoniakgehalt des Blutes bei Niereninsuffizienz und Urämie nicht erhöht.

Um den Vorgang der sog. Desaminierung besser zu verstehen, erscheint es mir nach allem unerlässlich, ihn im Zusammenhang mit den Organfunktionen genauer zu betrachten.

Als Desaminierung bezeichnet man bekanntlich den Vorgang der Freisetzung des Stickstoffs in Form von Ammoniak aus den Aminosäuren, die dadurch in die entsprechenden Ketosäuren umgewandelt werden. Diese sog. oxydative Desaminierung wurde zuerst von *Neubauer*³⁷ für die Entstehung der den Benzolring enthaltenden Ketosäuren aus den entsprechenden Aminosäuren beschrieben. *Krebs* hat dann in seinen «Untersuchungen über den Stoffwechsel der Aminosäuren im Tierkörper»^{26b} die Möglichkeit einer Desaminierung in verschiedenen Organen der Ratte an überlebenden Gewebeschnitten nachgewiesen. In der Niere vollzieht sich dieser Prozeß besonders schnell. Der Grund dafür liegt darin, daß die experimentellen Bedingungen für den Desaminierungsvorgang der erwähnten Ammoniakbildung als Nierenfunktion Vorschub leisten. Diese besteht natürlich in dem Desaminierungsvorgang, aber sie vollzieht sich im Organismus als Funktion der Basen- und Salzbildung, und diese hat für den Organismus als Stickstoffabbauweg keine Bedeutung. *Krebs* selber hat den Zusammenhang der «Desaminierung in der Niere» mit der Azidose berücksichtigt und unter diesem Gesichtspunkt auch Operationspräparate menschlicher Nieren untersucht. In der Leber liegen die Dinge anders.

Unter denselben Bedingungen der Desaminierung fand *Krebs*, daß

in der Leber fast nur Harnstoff gebildet wird, und dies in weit geringerem Maße als Ammoniak in der Niere. Das heißt die Desaminierungsbedingungen kommen der Harnstoffbildung nicht in gleichem Maße entgegen. Diese stellt ja auch chemisch und fermentativ einen komplizierteren Prozeß dar. Nach den Leberschnitt-Untersuchungen von *Glasson*²¹ über «Synthèse biologique de l'urée et de l'acide hippurique» scheint die Hippursäurebildung, wie sie auch durch die Quick'sche Probe veranlaßt wird, an die Stelle der Harnstoffbildung zu treten. Bei jener handelte es sich also nicht um einen einfachen Kupplungs-, sondern um einen eigentlichen Bildungsprozeß, indem der Glykokoll-Anteil der Hippursäure aus Glutamin, das für die Harnstoffbildung wichtig zu sein scheint, gebildet werde. Damit stimmt die Feststellung von *Meyer* und *Ruth*³⁵ überein, wonach Benzoat den Glutaminsäurespiegel des Blutes senkt. In gewisser Hinsicht wird dadurch die Hippursäurebildung neben der Harnstoffbildung in der Leber verständlicher.

Daß solche intermediäre Beziehungen bedeutungsvoll sein können, zeigt sich zum Beispiel an einer intermediären Stoffwechselstörung, die mit einem Intelligenzmangel verbunden auftritt, bei der sog. Phenylketonurie, der Ausscheidung von Phenylbenztraubensäure. Sie hängt allerdings nicht unmittelbar mit Stickstoffproblemen zusammen. Man faßt sie als eine Störung im Abbau des Phenylalanins auf (vgl. *Dent*: Aminosäurestoffwechsel¹⁰). Bei der Phenylketonurie ist der Glutaminsäurespiegel des Blutes erniedrigt.

Krebs, dem ja auch weitgehend die Charakteristik der Harnstoffbildung als Leberfunktion zu danken ist^{28a}, bezeichnet auf Grund seiner Untersuchungen die Harnstoffbildung als Maß der Desaminierung in der Leber. Insofern ist also das Problem der Desaminierung in der Leber ein Problem der Harnstoffbildung. Darüber hinaus interessiert natürlich, in welchem Verhältnis zu andern Vorgängen des Stickstoff-Stoffwechsels die Harnstoffbildung und deren Veränderung steht. Daß man aber hierfür nicht auf die sog. oxydative Desaminierung s. str. zurückgreifen kann, geht auch aus Untersuchungen über Umaminierung, wie sie z. B. *Braunstein* und *Kritzmann*⁴ (vgl. auch *Bernhard* und *Lincke*: Biologische Oxydationen²) gemacht haben, deutlich hervor. Sie zeigen nämlich, daß im intermediären Stoffwechsel ständig Umaminierungsprozesse stattfinden können. Der Desaminierungsvorgang ist daher gar nicht abgrenzbar und damit nicht faßbar; faßbar ist aber der Harnstoff als Desaminierungsprodukt. Auf der andern Seite, gewissermaßen am Ausgangspunkt der Desaminierung, stehen die Aminosäuren, auf deren Ver-

halten im Wechselspiel von Eiweißaufbau und -abbau, Umaminierungsprozessen usf., bereits hingewiesen wurde. Ihr Stickstoff erfährt erst mit dem Einmünden in die Harnstoffbildung die eindeutige Kennzeichnung der «Desaminierung».

Die gesuchte Desaminierungsstörung der Leber ist daher im wesentlichen in der verminderten Harnstoffbildung zu finden; sie ist daran meßbar. Der Nachweis verminderter Harnstoffbildung und damit der Desaminierungsstörung bei schizophrenen Prozessen ist aber durch *Greving* bereits erbracht. Daß von da aus weitere Fragen des Stickstoff-Stoffwechsels – Entstehung des Retentionssyndroms, Verknüpfung mit dem Purinstoffwechsel, mit Aminosäuren und Eiweißaufbau usf. – einer weiteren Klärung noch entgegenstehen, mag aus dieser skizzenhaften Darstellung hervorgehen.

II. Ketosäuren

Die Betrachtung der sog. Desaminierung innerhalb des Stickstoff-Stoffwechsels hat ergeben, daß der Desaminierungsvorgang in der Leber im Zusammenhang mit der Harnstoffbildung stattfindet, daß jener erst in dieser abgegrenzt und damit erfassbar ist.

Welche Rolle spielen nun die Ketosäuren im Hinblick auf die «Desaminierung»? Theoretisch betrachtet sind sie das Ergebnis der sog. Desaminierung. Aber so wenig der aus der Desaminierung hervorgegangene Stickstoff als Ammoniak faßbar ist, so wenig ist die andere Seite als Ketosäure faßbar. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, daß die Ketosäure ja an der Entstehung des Harnstoffs als des Diamids der Kohlensäure in irgendeiner Form mitbeteiligt sein muß und dadurch bereits eine Umwandlung erfährt, wenn auch die Art und Weise dieses Vorganges nicht völlig abgeklärt ist. Wie immer dieser Vorgang auch geschehen mag, so ist der Harnstoff in ebenso umschriebener Weise, wie er ein Ergebnis eines Desaminierungsvorganges ist, auch das Ergebnis eines Dekarboxylierungsvorganges. Diese Dekarboxylierungsfunktion ist also auf alle Fälle mit zu berücksichtigen. Nun spielt sie sich ja in der mannigfaltigsten Weise im intermediären Oxydationsstoffwechsel ab, woran besonders die Kohlehydrate beteiligt sind; die Ketosäuren liegen eigentlich vor allem in diesem Bereich. Sie stellen eine Zwischenstufe im sukzessiven oxydativen Abbau der Kohlehydrate dar, zu dem dann die Fette in einem in mancher Hinsicht antagonistischen Verhältnis stehen.

Damit erscheint aber auch die Bestimmung von Ketosäuren im Blut in einem andern Licht als nur dem der sog. Desaminierung. Ihr Vorhandensein, bzw. ihr Auftreten ist zunächst einfach das Ergebnis unvollständiger intermediärer Oxydationen. Inwieweit Desaminierungsvorgänge daran beteiligt sind – auch die Desaminierung ist ja eine Oxydation –, ist eine Frage, die für sich einer Untersuchung und Beantwortung bedarf. Im Grunde handelt es sich um das Problem der spezifisch-dynamischen Wirkung, d. h. der Steigerung der Oxydationsvorgänge, infolge der Stoffaufnahme und Verdauung, speziell von Eiweiß, deren Ausmaß individuell variiert und deren Gründe eigentlich noch nicht abgeklärt sind (vgl. *Grafe*²³). Aber gerade diese an sich gut bekannte spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißnahrung weist darauf hin, daß ein allfälliger Anstieg der Ketosäuren im Blut eine Reaktion des Organismus im Bereich der oxydativen Vorgänge im Zusammenhang mit der Eiweiß-Verdauung darstellt und nicht unmittelbar auf einen Desaminierungsvorgang bezogen werden kann. Aus diesen Gründen wird in der folgenden kurzen Charakterisierung einiger Untersuchungsbefunde seitens der Ketosäuren nicht unmittelbar Rücksicht auf den Stickstoff-Stoffwechsel genommen. Man verläßt im wesentlichen das Stickstoff- und Desaminierungsproblem, wenn man das Feld der Ketosäuren betritt.

Die Ketosäuren sind zunächst generell als intermediäre Oxydationsprodukte gekennzeichnet worden. Nun taucht natürlich die Frage auf, ob das Insgesamt der Ketosäuren wirklich eine einheitliche Interpretation erfahren darf oder ob die einzelnen Ketosäuren durch spezielle Beziehungen zu verschiedenen Funktionen innerhalb des Organismus eine besondere Qualität darstellen. Eine besondere Stellung scheint den (Keto-)Dikarbonsäuren als Träger bzw. Überträger von Wasserstoff und Sauerstoff im Zusammenhang mit den Atmungsfermenten in den Atmungs- und Verbrennungsvorgängen zuzukommen. Im Sinne der Vorstellung von der Atmungskatalyse wie sie *Szent Györgyi*⁴⁶ entwickelt, sind vor allem die C 4-Dikarbonsäuren, damit als Ketosäure die Oxalessigsäure, daran beteiligt; unter dem besonders von *Krebs*^{28c} dargestellten Aspekt des Citronensäurezyklus kommt die α -keto-Glutarsäure dazu. Andererseits sind nach *Braunstein* und *Kritzmann*⁴ die keto-Dikarbonsäuren für die Umaminierungsvorgänge von Bedeutung.

*Buscaino*⁶ hat in Anlehnung an eine Untersuchung über die α -ketoglutarsäure im Zusammenhang mit der Cozymasefunktion die

α -ketoglutar säure bei Schizophrenen im Blut und ihre Beeinflussung durch Nikotinsäure und Nikotinamid untersucht. Er fand eine Erhöhung mit einer gewissen Häufung in Fällen ohne Behandlung (bei gleichzeitig langjähriger Erkrankung) gegenüber solchen, die eine Behandlung verschiedener Art (aber bei nur kurzdauernder Erkrankung) erfahren hatten.

Im übrigen ist meines Wissens in klinischer Hinsicht einzig die Brenztraubensäure näher untersucht worden. Wenden wir uns daher zunächst den entsprechenden Ergebnissen zu.

Untersuchungen von *Friedemann*¹⁶ und *Schreier*⁴⁴ zeigen, daß tatsächlich nach der Nahrungsaufnahme eine Erhöhung der Brenztraubensäure im Blut erfolgt, die im Verlauf von etwa 2 Stunden einen Höhepunkt von etwa 50–100% über dem Normalwert im Nüchternzustand erreicht. Und zwar erfolgt diese Erhöhung sowohl nach Einnahme von Eiweiß wie von Zucker bzw. Kohlehydraten, während nach Fett allein eine Senkung eintreten kann. Man darf diese Erhöhung gewiß zurückführen auf die Zunahme jedenfalls teilweise oxydativer Vorgänge (beim Zuckerabbau sind es in dieser Phase vor allem auch Phosphorylierungsprozesse), welche mit der Verdauungstätigkeit verbunden sind und infolge deren vermehrt intermediäre Oxydationsprodukte entstehen.

Demgemäß kommt es ebenfalls bei mittlerer bis schwerer Muskulararbeit zum Anstieg der Brenztraubensäure, und zwar parallel und etwas protrahiert gegenüber der Milchsäure (vgl. auch *Asmussen*¹). Bei schwerer Muskulararbeit kann überdies die Ausscheidungsmenge der Brenztraubensäure vermehrt sein. Auch Fieber verursacht eine Erhöhung.

Schreier hat weiterhin in seinen «Untersuchungen über den Brenztraubensäurestoffwechsel» bei Kindern in Form der Staub'schen Zuckerbelastung die Brenztraubensäure im Verhältnis zum Blutzucker verfolgt. Es ist charakteristisch für die Beziehung der Brenztraubensäure zum Kohlehydratstoffwechsel, daß dieses Verhältnis beim Gesunden sehr konstant ist, daß also die Brenztraubensäurekurve derjenigen des Blutzuckers völlig konform verläuft. Dagegen findet pathologischerweise beim Diabetes mellitus eine gegenläufige Bewegung statt, worin die mangelnde Fähigkeit, den Zucker zu verarbeiten, zum Ausdruck kommt. Eine abweichende Reaktion anderer Art, die in Richtung der Unausgeglichenheit und Dissoziation weist, zeigte sich in einer Untersuchung des Morbus Cushing, während Insulin einerseits und Adrenalin andererseits normalerweise in gleicher Art wie beim Blutzucker, eine Senkung bzw. Erhöhung verursachen. Diese hierin zutage tretende Abhängigkeit des Brenztraubensäuregehalts im Blut von hormonalen Vorgängen, speziell im Falle des Morbus Cushing, kann vielleicht in Hinsicht auf das Gebiet der dienzephalen Erkrankungen überhaupt von einem gewissen Interesse sein, zwar weniger wegen einer mutmaßlichen Bedeutung der Brenztraubensäure selber, sondern wegen der dabei zum Ausdruck kommenden Verhältnisse im Stoffwechsel. Ob und inwieweit damit allerdings etwas Neues zutage tritt, ob damit z. B. Gegebenheiten vegetativer Labilität wesentlich überschritten werden, muß abgewartet werden. Vielleicht kann aber doch eine gleichzeitige Berücksichtigung der Brenz-

traubensäure zur Ergänzung wertvoll sein, z. B. in Untersuchungen, welche die hormonale Beeinflussung des Blutzuckers in solchen Fällen zum Gegenstand haben.

Jedenfalls ist der Brenztraubensäuregehalt des Blutes sehr stark mit hormonalen Faktoren verknüpft, und seine Veränderung unter verschiedenen Bedingungen sollte vor allem auf deren dynamischen Ablauf hin angesehen werden (wie es im Staub'schen Versuch für die Glucose geschieht und von *Schreier* bereits für Brenztraubensäure durchgeführt worden ist). Dagegen erscheint es unter diesen Umständen ziemlich wertlos, etwa im Rahmen einer Zucker- oder Eiweißbelastung bloß eine Erhöhung bestimmten Grades in einer zweiten Blutprobe nach einer bestimmten Zeit eruieren zu wollen.

Man kann den normalen Brenztraubensäuregehalt des Blutes als Ausdruck eines Gleichgewichtsverhältnisses im intermediären Stoffwechsel zwischen der Glucose einerseits und der Kohlensäure andererseits betrachten. Es ist dies gewiß eine Schematisierung, die anderweitige Beziehungen im intermediären Stoffwechsel offen läßt. Aber es handelt sich doch darum, eine wenigstens orientierende Vorstellung vom physiopathologischen Verhalten der Brenztraubensäure zu finden. Und die normalerweise ausgesprochen konforme Beziehung zur Glucose (Phosphorylierungsprozesse) und auch zur Milchsäure auf der einen Seite, die Stellung der Brenztraubensäure zur Dekarboxylierung auf der andern Seite berechtigen dazu.

Aber nicht nur als Reaktion auf Nährstoffe, Hormone usw. momentan auftretende Divergenzen zwischen Blutzucker und Brenztraubensäure, sondern auch eine dauernde Veränderung, z. B. Erhöhung der Brenztraubensäure im Blut, sind daher als Störung dieses Gleichgewichtes aufzufassen. Der Prototyp für eine solche Störung als Ausdruck einer verminderten Fähigkeit zur Dekarboxylierung ist die Beri-Beri-Krankheit, die sog. B₁-Avitaminose. Daß es sich hierbei tatsächlich auch um eine Frage des Gleichgewichts der Stoffwechselprozesse handelt, zeigt die Tatsache, daß enormer Kohlehydratverzehr Beri-Beri-ähnliche Krankheitsbilder erzeugen kann, daß andererseits steigender Fettverzehr den Bedarf an Carboxylasefaktor vermindert (vgl. *Grafe*²³). Im Zusammenhang mit der Beri-Beri sei die Pellagra erwähnt, bei welcher die Brenztraubensäure ebenfalls vermehrt ist und ebenfalls Störungen in den Oxydationsvorgängen (im Zusammenhang mit der mangelnden Wirksamkeit des gelben Atmungsfermentes) vorliegen. Beiden Erkrankungen gemeinsam sind organisch-nervöse und neurasthenische Symptome, bei der Pellagra kommen auch akut-deliriose Zustände, ja häufig Krankheitsbilder vor, die ohne das Auftreten von charakteristischen Hauterscheinungen mit schizophrenen Zustandsbildern verwechselt werden können. *Grafe* nimmt an, daß die neurotoxischen Erscheinungen der Beri-Beri wohl von der Brenztraubensäure bewirkt seien. Hier ergibt sich also ein Punkt, der im Hinblick auf fragliche Beziehungen des Brenztraubensäurestoffwechsels zu Neurosen und Psychosen von Bedeutung sein kann. Es sei erwähnt,

daß von *Featherstone*¹³ der Gehalt des Blutes an Milchsäure und Brenztraubensäure bei schizophrenen und depressiven Personen untersucht und praktisch als normal bezeichnet wurde (dieses, wie erwähnt, normalerweise sehr konstante Verhältnis der Milchsäure zur Brenztraubensäure von 10:1 ist bei einer Insuffizienz des Dekarboxylierungsfaktors verringert und deshalb neben dem absoluten Brenztraubensäuregehalt für deren Beurteilung wichtig).

Nun ist die Erhöhung der Brenztraubensäure im Blut nicht auf die typische Dekarboxylierungsstörung der Beri-Beri und die Pellagra beschränkt, sondern findet sich überhaupt als Kennzeichen von Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und von Lebererkrankungen. So hat *Schreier* in seinen weiteren Untersuchungen diese Erhöhung bei der Dyspepsie der Säuglinge, zunehmend mit der Schwere der Erkrankung bis zur Intoxikation, dann auch bei der Coeliakie und bei der Hepatitis nachgewiesen, während *Gurjevics*²⁵ sie für Leberparenchymerkrankungen, Perniciosa, ferner Colitis und auch verschiedenartige Nierenerkrankungen angibt. Der erhöhte Brenztraubensäuregehalt des Blutes bei der Perniciosa ist deshalb interessant, weil bei der Perniciosa einerseits der Leberfaktor von Bedeutung ist und andererseits degenerative Veränderungen am Nervensystem auftreten. Die Erhöhung bei Nierenerkrankungen bleibe dahingestellt.

Die an der Brenztraubensäure sich zeigenden Verhältnisse des Kohlenhydratstoffwechsels können wohl veranlassen, daß man von dieser Seite aus erneut auf das Problem der verminderten Harnstoffbildung bei Lebererkrankungen zurückkommt, da der Harnstoff ja auch ein Dekarboxylierungsprodukt ist. Die Verminderung der Harnstoffbildung weist demnach nach zwei Seiten auf die Unfähigkeit zu Oxydationen hin, nach der Seite der Dekarboxylierung und nach der Seite der Desaminierung. Aminosäuren und Ketosäuren sind daher beide in bezug auf die Harnstoffbildung hin anzusehen. So wird auch verständlich, daß sich experimentell in Leberschnitten durch überschüssige Darreichung von Brenztraubensäure einerseits, Aminosäuren andererseits die Harnstoffbildung anregen läßt (*Glasson*²¹).

Von der Brenztraubensäure kann man also sagen, daß sie ein ziemlich guter Indikator für die intermediären Oxydationsvorgänge, die sich an den Kohlehydraten abspielen, ist. Wie steht es nun aber mit den Gesamtketosäuren? Entspricht ihr Verhalten demjenigen der Brenztraubensäure oder weicht es davon ab?

Die Gesamtketosäuren sind – wenn auch nicht mit gleichzeitiger Bestimmung der Brenztraubensäure allein – in Fällen, wo die Brenztraubensäure erhöht gefunden wird, bestimmt worden. So hat z. B. *Tsutomu Shindo*⁴⁷ eine beträchtliche Erhöhung der bisulfitbindenden Substanzen im Blut (womit die Ketosäuren gemeint sind) bei der Beri-Beri nachgewiesen, die nach Behandlung zur Norm zurückging. Ferner hat *De*⁹ die Ausscheidung von bisulfitbindenden Substanzen im Urin nach verschiedener Reismahrung untersucht. Sie war bei der Ernährung mit hochpoliertem Reis um das 2–3fache gegenüber derjenigen bei Ernährung mit unpoliertem Reis

vermehrt und lag über der als Grenze einer B_1 -Insuffizienz betrachteten Ausscheidungs- menge. Die bisulfitbindenden Substanzen zeigen hier also ein der Brenztraubensäure analoges Verhalten.

Goth, dessen Untersuchungen als Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit bereits erwähnt wurden, hat ja nun auch die Methode der Bisulfitbindung verwendet, um Aufschluß über das Verhalten der Ketosäuren im Blut im Anschluß an eine Eiweißmahlzeit bei Leberkranken zu erhalten. Er hat sich auf die Bestimmung in einer nüchtern und in einer $5\frac{1}{2}$ Stunden nach Nahrungseinnahme entnommenen Blutprobe beschränkt. Die Ergebnisse, die *Goth* als eine 30–80%ige Erhöhung der Ketosäuren bei Leber-Gesunden, nicht aber bei Leber-Kranken, zusammenfaßt, zeigen eine starke Streuung bis zu abfallenden d. h. negativen Werten. Durchschnittlich liegen die Nüchternwerte von Leberkranken (Hepatitis epidemica und Salvvarsanhepatitis) etwas unter den Normalwerten, wobei allerdings unter den Kontrollen neben Gesunden mancherlei Kranke figurieren, darunter auch solche mit Leberkarzinom und Nephrosklerose und relativ hohem Bisulfitwert.

Auf Grund der vorangehend skizzierten Verhältnisse, die durch die Untersuchungen *Schreiers* u. a. für die Brenztraubensäure klargelegt sind, erscheint eine einzelne Bestimmung nach einem Zeitraum von $5\frac{1}{2}$ Stunden für die Beurteilung des Verhaltens der Ketosäuren im Eiweißbelastungsversuch ganz unzureichend und auch unsachgemäß. Es müßte erst durch Beobachtung des ganzen Verlaufs der Nachweis erbracht werden, daß der Ketosäurewert $5\frac{1}{2}$ Stunden nach Nahrungsaufnahme in sinnvollem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme interpretiert werden kann. Es ist daher leider nicht möglich, nach *Schreiers* Untersuchungen das Verhalten der Gesamtketosäuren gegenüber demjenigen der Brenztraubensäure, speziell bei Lebererkrankungen, etwa zu vergleichen. Daß mit der Ketosäurenbestimmung kein Maß der Desaminierung gegeben ist, wie es *Goth* annimmt, habe ich bereits ausgeführt.

Nun liegen aber im Hinblick auf die Auswertung der Bestimmung der Ketosäuren im Blut mittels Bisulfitbindung weitere Schwierigkeiten vor, welche dadurch bedingt sind, daß die Abgrenzung dieser Substanzen durch verschiedene Methoden zu Ergebnissen führt, die teilweise stark voneinander abweichen und miteinander nicht verglichen werden können.

Besonders die Bisulfitmethode wird davon betroffen. Mit der Bestimmung einer Ketofunktion ergibt sich auch, daß diese im Grunde nicht auf eine Substanz bezogen werden kann. Im allgemeinen geschieht dies trotzdem aus dem Bedürfnis einer bessern Vergleichsmöglichkeit. So wird auch die bisulfitbindende Größe auf Brenztraubensäure, welche den Hauptanteil der Ketosäuren ausmacht, umgerechnet. Derart findet *Goth* als Nüchternwert Gesunder 3,5–7,8 mg % Brenztraubensäure, während sich *Shindo* darauf beschränkt, den korrespondierenden Verbrauch in ccm

n/100 Jod anzugeben. Er beträgt 4,4–9,6 normalerweise, was 1,9–4,2 mg% Brenztraubensäure entsprechen würde. Dagegen ergibt die sonst geübte Bestimmung der Ketosäuren als Phenylhydrazon nur rund 1,3 mg% als Brenztraubensäure, während die Brenztraubensäure allein mit 0,7 mg%, die α -keto-glutarsäure mit 0,2 mg% angegeben wird.

Diese Zahlen zeigen einerseits große Schwankungen innerhalb der Ergebnisse der Bisulfitmethode selber, ferner eine Diskrepanz zu den auf anderem Wege erhaltenen Resultaten bei der Bestimmung der Gesamtketosäuren und einzelner Ketosäuren. Ähnlich liegen die Verhältnisse für die Urin-Ausscheidung: *De* gibt den Grenzwert der B₁-Insuffizienz für die Ausscheidung bisulfitbindender Substanzen im Urin mit 300 mg pro Tag an, die normale Ausscheidung mit 100–200 mg, während für Brenztraubensäure alle in 10–20 mg, für α -Ketoglutar-Säure allein 20–40 mg berechnet worden sind.

Aus diesen Differenzen resultiert eine Unklarheit, die einer Anwendung der Bisulfitmethode zur Bestimmung der Gesamtketosäuren im Blut im Wege steht. Da ich mich in der Ausführung von Untersuchungen auf die Bisulfitmethode beschränkt sah, habe ich diese Methode einer Überprüfung unterzogen, deren Ergebnisse im folgenden nach einem kurzen Überblick über die verschiedenen Verfahren der Bestimmung von Ketosäuren dargestellt werden sollen.

III. Zum Nachweis der Ketosäuren im Blut mittels Bisulfitbindung

1. Die Methode der Bisulfitbindung und andere Methoden der Bestimmung von Ketosäuren

Die Stellung der Ketosäuren als intermediäre Oxydationsstufe wurde in der vorangehenden Skizzierung ihres Verhaltens in physiopathologischer Hinsicht bereits hervorgehoben. Die der endständigen Carboxylfunktion benachbarte Carbonyl (Keto)-Funktion stellt die weitestgehende Oxydation dieser beiden Kohlenstoffatome innerhalb des gegebenen Substanzzusammenhangs dar. (Bei den Keto-Dikarbonsäuren kommt noch die andere endständige Carboxylfunktion hinzu.) Der nächste Oxydationsschritt muß notwendigerweise bereits zur Abspaltung von Kohlensäure, zur Dekarboxylierung, einem sehr leicht von statten gehenden Vorgang führen. Diese Stellung der Keto-funktion begünstigt aber nicht nur die Oxydation, sondern stellt in Hinsicht auf chemische Umsetzungen generell eine Aktivierung dar. Ein charakteristisches Beispiel hierfür ist in der Beziehung zur entsprechenden Aminosäure gegeben. Demgegenüber stellen die Oxy-säuren stabilere Körper dar, was vor allem bei der Milchsäure in Erscheinung tritt. Die Reaktionsfähigkeit und relative Labilität der

Ketosäuren ermöglicht nun auch ihre Erfassung durch chemische Umsetzungen; andererseits ist mit einer gewissen Unbeständigkeit zu rechnen.

Den biologischen Vorgang der Dekarboxylierung macht sich die Methode nach Warburg zunutze, die im fermentativen Abbau mittels der Carboxylase besteht. Die entstehende Kohlensäure wird am Gasdruck gemessen. Westerkamp⁶¹ hat danach die Bestimmung der Ketosäuren im Serum ausgeführt und bezeichnet die Methode in der von ihm getroffenen Anordnung als spezifisch für aliphatische α -Ketosäuren. Sie setzt die Handhabung des Warburgapparats voraus. Er fand in einzelnen Bestimmungen der Gesamtketosäuren im Serum 0,5–2 mg% als Brenztraubensäure, durchschnittlich 1,2 mg%.

Auf chemischem Wege wird die Dekarboxylierung der Ketosäuren durch Reduktion von *Ceri-Ionen* nach der Methode von Fromageot und Desnuelle¹⁷ erreicht. Sie sei für α -Ketosäuren spezifisch, mit der Einschränkung, daß Milchsäure bei mehrfach höherer Konzentration als derjenigen der Brenztraubensäure mitbestimmt werde. Für das Blut ist aber gerade dieses Verhältnis von Milchsäure zu Brenztraubensäure von etwa 10:1 charakteristisch, weshalb diese Methode für Bestimmungen im Blut nicht in Frage kommen kann.

Eine neben der Bestimmung der Totalketosäuren auch für den Nachweis einzelner Ketosäuren verwendete Reaktion ist die Bildung des Phenylhydrazons der Ketosäure, das durch Anlagerung der Aminostickstoffgruppe des Dinitrophenylhydrazins an die Ketogruppe entsteht. Ein Vorgang, der der Bildung einer Iminosäure aus der Ketosäure entspricht. Dieses Verfahren findet übrigens auch für die Isolierung verschiedener Zucker Anwendung. Die Phenylhydrazone der einzelnen Ketosäuren (oder Zucker) unterscheiden sich nämlich durch ihre Löslichkeit und können so getrennt werden; die quantitative Bestimmung erfolgt dann colorimetrisch. Details des Verfahrens differieren bei verschiedenen Autoren, z. B. in bezug auf die Wahl des zur Extraktion des Phenylhydrazons notwendigen Lösungsmittels. Die Bestimmung der Totalketosäuren, ferner der Brenztraubensäure und der α -Ketoglutarsäure im Blut mittels der Bildung des Phenylhydrazons hat u. a. Friedemann¹⁶ ausgearbeitet. Schreier hat seine Untersuchungen über die Brenztraubensäure nach der Mikromethode von Lu³² ausgeführt, wozu nur 0,2 ccm Blut pro Untersuchung benötigt werden. Dies gestattet häufig wiederholte Blutentnahmen, wie sie für die Beobachtung von Veränderungen des Brenztraubensäurespiegels im Blut durchaus notwendig sind. Auch Buscainos Untersuchungen über die α -Ketoglutarsäure bei Schizophrenen beruhen auf der Anwendung des Phenylhydrazon-Verfahrens, in spezieller Ausführung. Er bekommt allerdings 80–100 mg^{0/100} als Normalbereich. Davon abgesehen stimmen die Ergebnisse der Ketosäurenbestimmung nach der Phenylhydrazon-Methode unter sich und mit demjenigen der Carboxylasemethode ziemlich gut überein.

Neuerdings verwendet man auch die Papierchromatographie zur Isolierung und Darstellung der einzelnen Ketosäuren (ebenfalls als Phenylhydrazone). Nach Cavallini⁷ soll sich hiermit zeigen, daß zwei Drittel der in üblicher Weise bestimmten Brenztraubensäure auf andere Substanzen, besonders α -Ketoglutarsäure, zurückzuführen seien. Danach kommt er auf 0,28 (gegenüber etwa 0,7) mg% Brenztraubensäure, 0,21 mg% α -Ketoglutarsäure im Blut bei einer täglichen Ausscheidung von 3,2 mg bzw. 20,5 mg im Urin. Diese Ergebnisse würden, sofern sie zuverlässiger

als die in üblicher Weise gewonnenen wären, den Wert der bisher geübten Differenzierung der Ketosäuren wieder in Frage stellen.

Das Bisulfitbindungsverfahren zur Ermittlung der Ketosäuren beruht auf einer Additionsreaktion mit Sulfiten, die ähnlich wie die Hydrazonbildung, den Aldehyden und Ketonen überhaupt eigen ist. Dieses Verhalten der Aldehyde und Ketone ist von *Bucherer* und *Schwalbe*⁵ gegenüber Bisulfit untersucht worden. *Clift* und *Cook*⁸ haben die Bisulfitbindung als «Methode zum Nachweis biologisch wichtiger Aldehyde und Ketone, mit spezieller Berücksichtigung von Brenztraubensäure und Methylglyoxal» ausgearbeitet. Die Methode beruht prinzipiell auf folgendem: In überschüssiger saurer Bisulfitlösung vollzieht sich die Bildung des Bisulfit-Keto-Komplexes. Der Bisulfit-Überschuß wird beseitigt. Im neutralen Milieu löst sich der Bisulfitkomplex wieder und das freiwerdende Bisulfit kann gegen Jod titriert werden.

Die Bisulfitbindung gilt also zunächst generell für Aldehyde und Ketone. Im Hinblick auf die Bestimmung der α -Ketosäuren ist nun speziell zu berücksichtigen, inwiefern die verschiedenen einzelnen Ketokörper auch in quantitativer Hinsicht innerhalb der Versuchsanordnung von *Clift* und *Cook* erfaßt werden.

Die Zuverlässigkeit der quantitativen Bestimmung der Brenztraubensäure ist unbestritten. Die Ausbeute beträgt nach *Clift* und *Cook* $100\% \pm 3\%$, nach *Long*³¹, der die Methode von *Clift* und *Cook* speziell auf ihre Verwendbarkeit für α -Ketosäuren untersucht hat, etwa 97%. *Lu* verwendet die Bisulfitbindung der Brenztraubensäure zur Eichung der Ergebnisse der Phenylhydrazonmethode. Weniger vollständig ist nach *Long* die Erfassung der übrigen Ketosäuren, zwischen 80 und 90% für die Natrium- und Kaliumsalze von α -Ketobutyrsäure, α -Ketovaleriansäure, Glyoxylsäure und für die α -Ketoglutarsäure. Derselbe Prozentsatz gilt nach *Clift* für die Oxalessigsäure und für die Azetessigsäure, damit auch für β -Ketosäuren. Der Grund der Unvollständigkeit liege in zweifach unvollkommener Abgrenzung des Bisulfitkomplexes: in saurer Lösung durch unvollständige Bildung, in neutralisierter durch langsame Jedoformbildung. Als interferierende Substanzen sehr geringen Ausmaßes werden erwähnt: ungesättigte Säuren wie Fumarsäure, Galle, Proteine, Glykogen, Glucose, die letztere nur in neutraler Lösung, dann aber besonders in Anwesenheit von Aminosäuren oder Ammoniumsalzen.

¶ Von β -Ketosäuren kommt im Blut vor allem die Azetessigsäure unter den im klinischen Sinne sogenannten Ketonkörpern vor. Nach *Weichselbaum*⁵⁰ beträgt der Totalketonkörpergehalt des Blutes normalerweise, als β -oxybuttersäure ausgedrückt, 0,33–0,94 mg%, im Mittel 0,5 mg%. Hierbei kann Azeton vernachlässigt werden, da es von den pathologischen Fällen der Azetonämie abgesehen nur in Spuren vorkommt und zudem sehr flüchtig ist. Auf die β -oxybuttersäure, welche als Oxyssäure für die Bisulfitbindung nicht in Betracht kommt, entfallen durchschnittlich etwa 70% des Gesamtketonkörpergehaltes, so daß für die Azetessigsäure mit 0,2, höch-

stens 0,5 mg% zu rechnen wäre. Bei andern Autoren findet man allerdings auch höhere Werte für die Ketonkörper.

Es ist also neben der vollständigen Bestimmung der Brenztraubensäure mit einer 80–90%igen der andern α -, aber auch von β -Ketosäuren zu rechnen, da sie die Bisulfitbindung eingehen und im Blut vorkommen. Doch ist mit der Annahme eines solchen Zuschlags für die β -Ketokörper die Diskrepanz zwischen dem nach der Phenylhydrazonmethode bestimmten Ketosäuregehalt des Blutes und dem Bisulfitbindungsvermögen des Blutes, das zudem in recht unterschiedlicher Größe angegeben wird, noch nicht beseitigt. *Fitzgerald*¹⁵ ist in Tierversuchen an Ratten der Frage nachgegangen, inwiefern die Brenztraubensäure und die Ketonkörper für die Höhe der Bisulfitbindung verantwortlich gemacht werden können. Er kam dabei zum Schluß, daß die Bisulfitbindung im Blut nicht durchaus parallel mit dem Gehalt an Brenztraubensäure und Ketonkörpern gehe und daß an der Bisulfitbindung noch eine andere Substanz beteiligt sein müsse. Besonders sei die Bisulfitbindung erhöht gewesen, wenn das Leberglykogen (durch Entfernung der Nebenniere) geschwunden sei. Ob allerdings hierbei nicht die von *Clift* erwähnte Beeinflussung der Werte durch Anwesenheit von Galle oder Glykogen im Blut mitgespielt haben könnte, ist hier nicht zu entscheiden.

Die Methode der Bisulfitbindung liefert also Ergebnisse, die nicht ausschließlich auf Ketosäuren bezogen werden können. Es könnte dies, wie *Fitzgerald* vermutet, an der Beteiligung einer weitem bisulfitbindenden Substanz liegen, es könnte aber auch eine durch andere Faktoren bedingte scheinbare Bisulfitbindung vorliegen, so daß also ein methodischer Fehler mitspielen würde. Ich habe darüber Untersuchungen angestellt mit dem Ziel, wenn möglich die Bisulfitbindung der Ketosäuren gegenüber diesem andern Faktor, sei er nun Bisulfitbindung oder etwas anderes, abzugrenzen. Es sei zunächst kurz das methodische Vorgehen beschrieben und dann das Wesentliche der Ergebnisse der eigenen Untersuchungen mitgeteilt.

2. Handhabung der Methodik

Es handelt sich im wesentlichen um die Modifikation des *Clift*- und *Cook*'schen Verfahrens nach *Laszt* (zit. bei *Fitzgerald*).

Das durch Venenpunktion entnommene Blut wurde direkt in 10%ige Trichlor-essigsäure von doppeltem Volumen eingebracht und zentrifugiert – unter Wiederholung der Prozedur mit dem in halb so viel Säure aufgeschwemmten Rückstand. Dann wurde die Säurereaktion der gewonnenen Flüssigkeit mit konzentrierter Kalilauge auf pH² abgestumpft (Messung am Potentiometer) und dann die Gesamtmenge in gleiche, etwa 5 ccm Blut entsprechende Volummengen aufgeteilt. Zu diesen Portionen wurden je 0,5 ccm molares Natriumbisulfit gegeben, dessen Überschuß nach wenigstens 5 Minuten Stehenlassen durch Zutropfen einer n/10 Jodlösung zu Sulfat oxydiert wurde. Der in der Braunfärbung sich anzeigende Jodüberschuß wurde dann mit n/100 Thiosulfat und Stärke als Indikator neutralisiert. Nun wur-

den genau 2 ccm einer n/100 Jod-Lösung zugegeben und die Reaktion mit 10%iger Soda am Potentiometer auf pH 6–7–8–9 gebracht, wodurch die Bisulfit-Freisetzung erfolgt. Schließlich wurde der verbleibende, durch das freigewordene Bisulfit nicht reduzierte Rest der Jodmenge nach einer bestimmten Zeit (0,15, 30 Min.) mit n/100 arseniger Säure titriert.

Die sog. Bisulfitbindung einer bestimmten Flüssigkeit ergab sich dann zunächst in der für den Zweck dieser Untersuchungen hinreichenden Anschaulichkeit als Differenz der titrierten Menge arsenige Säure von einem jeweiligen Nullwert. Dieser wurde in analog ausgeführten Kontrollversuchen in dem Substrat von Trichloroessigsäure und Aqua destillata anstelle von Blut ausgeführt. Für die Modellversuche zur vergleichweisen Untersuchung des Verhaltens reiner Ketosäuren konnte diesem Substrat dann einfach die gewünschte Menge einer Ketosäuresubstanz aus einer Standardlösung zugegeben werden.

Besondere Modifikationen werden im folgenden noch erwähnt.

3. Eigene Untersuchungen zum Bisulfitbindungsverfahren

Die nach dem beschriebenen Verfahren im Modellversuch ermittelten Bisulfitbindungswerte reiner Ketosäuren entsprechen den von *Clift* und *Cook* und von *Long* gefundenen. Bei einer Genauigkeit von wenigstens $\pm 5\%$ ließ sich die Brenztraubensäure bis zu 100%, die α -Ketoglutarensäure bis zu 90% erfassen. Für diese optimale Erfassung ist in erster Linie eine leicht alkalische Reaktion (pH8) von Bedeutung, der Zeitfaktor erst in zweiter Linie und mehr im Sinne eines Sicherheitsfaktors. Eine weitere Zunahme der Bisulfitbindungsgröße tritt dann auch bei längerem Zuwarten nicht mehr ein. Was liefert nun das Blut für Ergebnisse?

Es hat sich herausgestellt, daß die Werte für die Bisulfitbindung im Blut um so größer werden, je alkalischer der Bereich bei der Titration wird (innerhalb der durch die Methodik gesetzten Grenzen) und je länger man das Jod einwirken läßt. (Die Modifikation nach *Laszt* (zit. bei *Fitzgerald*), bei der ein bestimmter Jodüberschuß zugegeben und dann der nicht verbrauchte Rest nach einer bestimmten Zeit mit arseniger Säure titriert wird, gestattet gerade, diese Zeitwirkung der Jodreaktion festzustellen. Die Reaktion ist ja keine zusätzliche, sie wird dadurch aber leichter faßbar.) Tabelle 1 illustriert dieses Verhalten des Blutes.

Diese Abhängigkeit von Zeit und pH ist nach beiden Richtungen eine ziemlich geradlinige, d. h. sie zeigt keine asymptotische Annäherung an einen Endwert, wie dies bei den Ketosäuren ausgesprochen der Fall ist. Daraus folgt, daß der sog. Bisulfitbindungswert im Blut im wesentlichen durch eine Reaktion bedingt ist, deren Ge-

TABELLE 1

Bisulfitbindung des Blutes in Abhängigkeit von Zeit und pH

Gleiche Volumportionen enteweißter Blutflüssigkeit, Soda 10%

bei pH	nach Minuten	Jodtitration mit cem n/100 arseniger Säure	Mittel- werte	in %
6,3	0	0,38	0,40	100
6,4	0	0,42		
7,2	0	0,50	0,48	120
7,2	0	0,46		
8,1	0	0,69	0,69	172
8,4	0	0,69		
8,9	0	0,86	0,89	221
9,0	0	0,91		
6,5	15	0,60		150
9,1	15	1,58	ca.	400

fälle aufrecht erhalten bleibt, deren Quelle deshalb eine in beträchtlicher Menge, d. h. in einem Vielfachen der Ketosäuren vorkommende Substanz sein muß, die in dieser zeit- und pH-abhängigen Weise Ursache des zunehmenden Wertes der sog. Bisulfit-Bindung ist.

Worum handelt es sich bei diesem zeit- und alkaliabhängigen Anstieg der sog. Bisulfitbindungsgröße des Blutes? Berücksichtigt man, daß die Messung der Bisulfitbindung mit Hilfe einer Reaktion von Jod mit dem aus dem Keto-Bisulfit-Komplex freiwerdenden Bisulfit erfolgt, dann sind dadurch – bei der Ausführung des Verfahrens in einem so komplexen Substrat, wie es das Blut darstellt – zwei Möglichkeiten einer Überdeckung der Ketosäuren-Bisulfit-Werte in Betracht zu ziehen:

1. Nicht nur Ketosäuren, sondern auch andere Substanzen, die im Blut vorkommen, binden Bisulfit und setzen es frei.
2. Es findet parallel mit der Reaktion zwischen Jod und freigewordenem Bisulfit eine solche zwischen Jod und andern reaktionsfähigen Substanzen des Blutes statt.

Da vor allem die Ketofunktion es ist, die einerseits mit Jod reagieren kann, die andererseits Bisulfit bindet und daher freisetzen kann, handelt es sich wahrscheinlich um einen gekoppelten Vorgang, nämlich der Bisulfitfreisetzung durch die Substanz (infolgedessen Jod-Bisulfit-Reaktion) und dann der dadurch ermöglichten Reaktion dieser Substanz selber mit Jod.

Die gleichzeitige Untersuchung von Blut in bezug auf diese beiden möglichen Vorgänge, nämlich eine direkte Reaktion von Jod mit der in Frage stehenden Substanz im Vergleich zu dem nach Bisulfitzugabe eintretenden Jodverbrauch, bei dem allerdings die Koppelung beider Vorgänge nicht vermeidbar ist, ergab, daß der Jodverbrauch im erstern Fall, d. h. ohne vorherige Bisulfitzugabe, sogar viel größer wird als derjenige im zweiten, bei vorangegangener Bisulfitzugabe. Betrachtet man diese parallelen Ergebnisse im Zusammenhang, so muß man sie folgerichtig so interpretieren: Im einen Fall kommt es in größerem Ausmaß zu der Reaktion zwischen Substrat und Jod. Im andern Fall tritt Bisulfitbindung an das Substrat ein und langsame, ja geringfügige Wiederfreisetzung des Bisulfits. Diese läßt neben dem Jodverbrauch durch freigewordenes Bisulfit eine Reaktion des Substrats mit Jod zu, die aber von geringerem Ausmaß bleiben muß, so daß der sich summierende Jodverbrauch doch noch bedeutend geringer bleibt als im ersten Fall. Tabelle 2 veranschaulicht diese Verhältnisse. (Es ist dabei selbstverständlich, daß die bei gewöhnlicher Methodik dem Bisulfitzusatz folgende überschüssige Jodzugabe bei saurer Reaktion auch in der modifizierten Durchführung ohne Bisulfitzusatz erfolgen muß.)

TABELLE 2

Bisulfitbindung und parallele Erfassung einer direkten Jodreaktion im Blut

Gleiche Volumina derselben enteiweißten Blutflüssigkeit

Verfahren	pH	Zeit in Min.	Jodtitration mit ccm n/100 arseniger Säure	in %
a) übliche	6,3	0	0,44	100
Bisulfit-	8,7	0	0,66	150
bindung	8,8	15	1,02	232
b) Jod-	6,4	0	0,42	100
verbrauch	8,9	0	1,15	274
ohne Bis.	8,9	15	1,59	379

Da die Glucose auf Grund ihrer Ketofunktion vor allem als Ursache dieses Verhaltens des Blutes in Frage kommt, habe ich sie in bezug auf diese beiden Vorgänge untersucht. Es ergaben sich analoge Re-

sultate, d. h. eine direkte Jod-Reduktion – die reduzierende Wirkung der Glucose ist ja bekannt – sowie ein allerdings sehr geringer Bisulfit-Wert. Das heißt die Bisulfit-Freisetzung durch die Glucose ist sehr gering, die Bindung ist aber vollzogen, sonst müßte die direkte Jodreaktion sich bemerkbar machen. Quantitativ gesehen würde dies allein die entsprechenden Ergebnisse der Blutuntersuchung noch nicht erklären können. Doch ist es – auch nach den erwähnten Untersuchungen von *Clift* und *Cook* – durchaus möglich, daß das Verhalten der Glucose durch die Anwesenheit einer Reihe anderer Substanzen des Blutes modifiziert wird, und daß also schließlich doch die Glucose für die ansteigenden Werte der Bisulfitbindung im Blut verantwortlich wäre. Dadurch könnte auch eine einfache Erklärung finden, warum *Fitzgerald* dann besonders hohe Werte von Bisulfitbindung nachwies, wenn er bei seinen Versuchstieren das Leberglykogen akut zum Verschwinden brachte. Es könnte sich hierbei einfach um den Effekt einer Hyperglykämie auf die Bisulfitbindung handeln. Jedenfalls dürfte nach dem oben Dargestellten diese Substanz in Hinsicht auf die Methode der Bisulfitbindung von eher unerwünschtem Interesse sein.

Der Umstand, daß nach den bereits erwähnten Ergebnissen von *De* auch die Bisulfitbindung im *Urin* in ähnlicher Weise viel zu hoch ist, könnte als Argument gegen diese mutmaßliche Bedeutung der Glucose angeführt werden. Jedoch zeigt auch der Harnstoff eine geringe Bisulfitbindung, die in Anbetracht der mehr als 100fachen Menge, in welcher der Harnstoff gegenüber den Ketosäuren im *Urin* vorkommt, die Resultate entsprechend verändern könnte. Doch habe ich die Bisulfitbindung im *Urin* nicht untersucht.

Daß es sich bei der scheinbaren Bisulfitbindung um einen fortlaufenden Vorgang handelt, dem gegenüber die tatsächliche Bisulfitbindung der Ketosäuren nicht abzugrenzen ist, konnte auch dadurch anschaulich gemacht werden, daß die oben erwähnte parallele Ausführung von reiner Jod- und Bisulfit-Jod-Reaktion in Sukzession angewendet wurde, derart daß Jod auf das Substrat während einer gewissen Zeit auch bei leicht alkalischem pH einwirken konnte und nachher die Bisulfitbindung in üblicher Weise bestimmt wurde. Es ergaben sich hierbei einfach um etwa die Hälfte geringere Werte an sog. Bisulfitbindung, die aber die gleiche alkalibedingte Progredienz aufwiesen (Tabelle 3).

Um dieses Verhalten sicher von demjenigen der Ketosäuren abgrenzen zu können, war es notwendig, deren Beständigkeit gegenüber einer direkten Jodwirkung inner-

TABELLE 3

«Bisulfitbindung» im Blut mit und ohne vorangehende Einwirkung von Jod bei $pH \sim 8$

4 gleiche Volumportionen enteiweißter Flüssigkeit von genau 20 ccm Blut.
Jodtitration ohne Berücksichtigung des Zeitfaktors.

Verfahren	pH	Zeit in Min.	pH	Jodtitr. mit ccm n/100 ars. Säure	in %	ungef. Verhältnis
a) nur	—	—	6,0	0,46	100	3:2
Bisulfit- bindung	—	—	8,0	0,67	146	
b) vorangehend	8,3	30	6,0	0,24	52	3:2
Einwirkung von Jod	8,2	30	8,2	0,37	80	

halb des in Frage kommenden pH-Bereichs nachzuweisen. Von den Ketosäuren, vor allem der Brenztraubensäure und der Azetessigsäure ist vor allem mit Jod eine Jodoformbildung zu erwarten. Diese macht sich schon in Spuren bei pH 8-9 bemerkbar, jedoch nur qualitativ, quantitativ erst von pH 10 ab. Eine Jodoformbildung fällt daher im wesentlichen als Mitursache der progredienten scheinbaren Bisulfitbindung nicht in Betracht.

Damit steht fest, daß die Ergebnisse der im Blut bestimmten «Bisulfitbindung» nicht allein auf Ketosäuren bezogen werden dürfen, sondern durch Superposition einer nicht abgrenzbaren Reaktion zustandekommen, die in einer Koppelung von Bisulfitfreisetzung und dadurch ermöglichter zusätzlicher direkter Jodreaktion bestehen muß. Die Methode ist daher nicht brauchbar. Für eine Gesamtbestimmung der Ketosäuren wird man sich am besten an die Phenylhydrazonmethode nach *Friedemann* oder an die biologische Dekarboxylierung nach *Westerkamp*, bzw. *Warburg* halten.

Zusammenfassung

1. Ausgehend von einer Skizzierung der vor allem durch die Untersuchungen von *Gjessing* und *Greving* festgestellten Besonderheiten des Stickstoffhaushalts bei der Schizophrenie wird anhand weiterer Untersuchungsergebnisse der Physiopathologie des Stickstoff-Stoffwechsels erörtert, inwiefern hierbei von einer Störung der sog. Desaminierung in der Leber gesprochen werden kann.

2. Die Stellung der Ketosäuren in bezug auf Desaminierung wird charakterisiert und eine Orientierung über Untersuchungsbefunde von Ketosäuren, speziell der Brenztraubensäure, gegeben.

3. Eigene Untersuchungen zur Methodik der Ketosäurenbestimmung mittels Bisulfitbindung. Dabei wird gezeigt, aus welchen Gründen diese Methode prinzipiell für die Bestimmung der Ketosäuren unbrauchbar ist.

Summary

(1) Based upon Gjessing's and Greving's studies of the nitrogen metabolism in schizophrenia and other studies of the physiopathology of this metabolism, the author discusses the problem whether there may possibly be a disturbance of the deamination in the liver.

(2) The role of keto acids in deamination is outlined and the results obtained in these acids, particularly pyruvic acid, are reviewed.

(3) The author's own studies deal with the determination of keto acids using the bisulfite-binding method. It is shown why this method is on principle useless for determination of keto-acids.

Résumé

1⁰ L'auteur s'appuie avant tout sur les recherches de Gjessing et Greving qui ont montré les particularités du métabolisme de l'azote dans la schizophrénie. Se basant sur de nouvelles expériences dans ce sens, l'auteur discute la possibilité d'un trouble de ce que l'on appelle la désamination au niveau du foie.

2⁰ L'auteur indique la position des acides cétoniques dans le processus de la désamination et donne des indications sur les résultats des recherches de ces acides, particulièrement de l'acide pyruvique.

3⁰ Des recherches personnelles sur la détermination des acides cétoniques à l'aide d'une réaction au bisulfite permettent de montrer les raisons pour lesquelles cette méthode est inutilisable pour la détermination d'acides cétoniques.

Zum Schluß danke ich Herrn Prof. Georgi für die Förderung dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. Weber und Herrn Dr. Rieder, den Mitarbeitern von Herrn Prof. Georgi, für ihre Unterstützung, vor allem in manchen praktischen Belangen.

Literaturverzeichnis

- ¹ Asmussen, E.: Acta Physiol. Scand. 20, 125, 1950; ref. C. A. 44, 5990, 1950. —
² Bernhard und Lincke: Biologische Oxydationen, in: Fortschritte der Chemie organ.

Naturstoffe, Bd. 4, Wien 1945. — ³ Bondi: Wien. med. Wschr. 6, 44, 1910. — ⁴ Braunstein und Kritzmann: Enzymologia 2, H. 3, 129, 1937. — ⁵ Bucherer und Schwalbe: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2814, 1906. — ⁶ Buscaino: Acta Neurol. (Neap.) 2, 61, 1947 und 3, 251, 1948. — ⁷ Cavallini: Nature 164, 792, 1949; ref. C. A. 44, 2098, 1950. — ⁸ Clift und Cook: Biochem. J. 26, 1788, 1932. — ⁹ De, H. N.: Ann. Biochem. and Exptl. Med. (India) 9, 135, 1949. — ¹⁰ Dent, C. E.: Schw. Med. Wschr. 80, 752, 1950. — ¹¹ Eppinger, H.: Leberkrankheiten, Wien 1937. — ¹² Fanconi: Schw. Med. Wschr. 80, 757, 1950. — ¹³ Featherstone: (Am.) Arch. Neurol. Psych. 58, 180, 1947. — ¹⁴ Fischer, Georgi, Weber, Piaget: Schw. Med. Wschr. 80, 129, 1950. — ¹⁵ Fitzgerald: Plüg. Arch. Physiol. 241, 741, 1939. — ¹⁶ Friedemann: J. Biol. Chem. 147, 415, 1943; 157, 673, 1945. — ¹⁷ Fromageot und Desnuelle: Biochem. Z. 279, 174, 1935. — ¹⁸ Fuld, H.: Klin. Wschr. 12, 1364, 1933. — ¹⁹ Georgi, F.: ^a Arch. Psych. Neur. 71, 73, 1924. ^b Psychophysische Korrelationen: IV, Schw. Med. Wschr. 78, 553, 1948. V dies. 78, 1194, 1948, und VI dies. 79, 121, 1949 und Fischer, Georgi und Mitarb. VII, dies. 80, 129, 1950. — ²⁰ Gjessing, R.: Arch. Psych. 96, 319, 1932 (I. und II. Teil); 104, 355, 1936 (III. Teil); 109, 525, 1939 (IV. Teil). — ²¹ Glasson: Synthèse biologique de l'urée et de l'acide hippurique. Thèse, Genf 1943. — ²² Goth, E. und Mitarb.: Ungar. Ärztesochenbl. 89, 257, 1948. — ²³ Grafe, E.: Krankheiten des Stoffwechsels und der Ernährung in Lebrb. Inn. Med., Berlin, Springer 1942. — ²⁴ Greving: Nervenarzt 13, 1, 1940 und Arch. Psych. 112, 613, 1941. — ²⁵ Gurjevics: (Russ.) Klinics. Medic. 4, 35, 1948 (Ref.). — ²⁶ Kafka, V.: Schw. Med. Wschr. 83, 1506, 1953. — ²⁷ Kocher: Dtsch. Arch. Klin. Med. 115, 380, 1914. — ²⁸ Krebs, H. A.: ^a und Henseleit: Z. Physiol. Ch. 210, 33, 1932; ^b Z. Physiol. Ch. 217, 191, 1933 und 218, 157, 1933, ferner Biochem. J. 29, 1620, 1935; ^c Biochem. J. 32, 113, 1938; Enzymologia 4, 148, 1937. — ²⁹ Jahn: Nervenarzt 7, 225, 1934 und 11, 500, 1938; Dtsch. Z. Nervenheilk. 135, 245, 1935. — ³⁰ Labhart und Spühler: Schw. Med. Wschr. 83, 349, 1953. — ³¹ Long: Biochem. J. 36, 807, 1942 und 38, 447, 1944. — ³² Lu, G. D.: Biochem. J. 33, 249, 1939. — ³³ Lucke: Ergeb. Inn. Med. u. Kinderh. 44, 499, 1932. — ³⁴ Meyer, H.: Analyse u. Konstitutionsermittlung organ. Verbindungen, S. 555, 1938. — ³⁵ Meyer und Ruth: Proc. soc. exp. biol. Med. 71, 628, 1949. — ³⁶ Meyer und Friedmann: J. clin. Invest. 26, 815, 1947. — ³⁷ Neubauer, O.: Dtsch. Arch. Klin. Med. 95, 211, 1909. — ³⁸ Nonnenbruch, W.: Wien. Klin. Wschr. 50, 211, 1937. — ³⁹ Piaget, R. M.: Zur Frage einer Leberstütztherapie bei Schizophrenie. Diss. Basel 1950. — ⁴⁰ Riebeling: Klin. Wschr. 12, 1572, 1933. — ⁴¹ Rieder, H. P.: Schweiz. Arch. Neur. 71, 1953 (im Druck) und Schw. med. Wschr. 83, 1541, 1953. — ⁴² Rupp: Ammoniakgehalt des Blutes bei einigen pathologischen Zuständen, Diss. Bern 1945. — ⁴³ Scheid, K. F.: Z. ges. Neur. Psych. 163, 585, 1938 und Nervenarzt 10, 225, 1937. — ⁴⁴ Schreier, K.: Z. Kinderheilk. 66, 415, 1949. — ⁴⁵ Staehelin, J. E.: Schwz. Arch. Neur. Psych. 53, 1944; Schw. Med. Wschr. 74, 447, 1944; Bull. Schwz. Akad. Med. Wiss. Vol. 2, Fasz. 2 (1946) und Z. Kinderpsych. 17, 45, 1950. — ⁴⁶ Szent-Györgyi: Z. Physiol. Ch. 244, 105, 1936; 247, 1, 1937; 254, 147, 1938. — ⁴⁷ Tsutomu Shindo: Z. Physiol. Ch. 247, III, 1937. — ⁴⁸ Usseglio und Amerio: Minerva Med. 40, 181, 1949. — ⁴⁹ Weber, R.: Helv. Chim. Act. 34, 2031, 1951 und Schwz. Arch. Neur. Psych. 1953 (im Druck). — ⁵⁰ Weichselbaum: J. biol. Chem. 140, 5, 1941. — ⁵¹ Westerkamp, W.: Biochem. Z. 263, 239, 1933. — ⁵² Zinck, K. H.: Klin. Wschr. 19, 78, 1940.

